

• 計畫中文名稱	尼古丁誘發台灣婦女乳癌發生之分子機制探討		
• 計畫英文名稱	Studies on Molecular Mechanisms of the Nicotine-Induced Breast Cancer in Taiwanese Women		
• 系統編號	PC9308-0704	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC93-2314-B038-050	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9308 ~ 9407
• 執行機構	台北醫學院醫學系		
• 年度	93 年	• 研究經費	585 千元
• 研究領域	臨床醫學類		
• 研究人員	吳志雄,周燕輝		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	台灣地區乳癌研究現況 台灣地區癌症的死亡率已躍居總死亡人數排名的第一位，尤其在 2002 年間 癌症死亡的人數已經增加了 32993 人(增加了 3.83%)，佔所有疾病死亡率的百分 比為 26.05%。乳癌，由於其極度惡性化、不容易治療、而且有轉移(metastasis) 的傾向，其發生機率和死亡率正逐年增加。台灣地區最近的研究發現乳癌病例的 發生與環境因子有密切的相關性，例如:環境中少量藥物殘存(Chang et al., 2003)，電磁波(Li et al., 2003)，荷爾蒙(避孕藥)或藥物濫用(Chie et al., 1998)等多 項因子，然而乳癌發生與婦女抽菸習性或接觸二手煙是否有關，並未獲得直接的 證實(Wu et al., 2002b)。 本研究室最近的研究成果 本實驗室證實尼古丁可誘發乳癌細胞株快速生長(附圖一)，以流式細胞儀分 析發現尼古丁可促進細胞進入細胞週期 S phase (附圖二)，並誘發乳癌細胞週期 調控蛋白 cyclin D1 和 Rb 的表現(附圖三)。爲了釐清尼古丁如何調控 cyclin D1 基因表現，將 full-length cyclin D1 promoter 轉殖至乳癌細胞株 MCF7 和 MDAMB231，結果發現 cyclin D1 的表現在 MCF-7 受到尼古丁調控作用，反之 在 MDAMB231 則否 (附圖三)，顯示 MCF-7 應有特定尼古丁受體存在。利用 RT-PCR 技術果然證實 MCF7 乳癌細胞具有尼古丁受器(nicotine acetylcoline receptor 簡稱 nAChR)(附圖四)。本實驗室取得 Dr. Richard G. Pestell 實驗室授權 並獲得 cyclin D1 promoter 不同長度之突變株(附圖五 A)，初步結果證實 NFkB 蛋 白在調控 cyclin D1 扮演非常重要的角色(附圖五 B~F)，我們推測尼古丁對可能是 直接經由某種乳癌細胞膜 nAChR 受器完成其訊息傳遞。因此，本計劃希望以兩 年期的時間期能完成並釐清兩大目標如下: (1).利用細胞模式探討尼古丁作用於乳癌細胞之訊息傳遞與致癌分子機制。 本實驗室分析過至少十種不同的乳癌細胞株後發現，其中 a3 亞型之 nAChR 幾乎在所有乳癌細胞株中皆有表現。		

本計畫希望利用 $\alpha 3$ 受器之拮抗物 (antagonist)，及作用物(agonist)希望能釐清 $\alpha 3$ 受體在尼古丁致癌作用所扮演之角色，並探討尼古丁藉由何種特定之細胞內訊息傳遞路徑將細胞核內 NFkB, cyclin D1 與 Rb 蛋白活化而導致癌細胞增殖。本計畫亦將深入探討尼古丁作用於乳癌細胞凋亡(apoptosis)之分子機制探討。若能得到特定而明確的細胞訊息傳遞路徑，可進一步作為篩選平台，所得到的結果將有助於臨床上設計特定功能的藥物，達到預防或治療之效果。

(2).臨床乳癌檢體分析:抽菸(尼古丁暴露)和台灣婦女乳癌發生之分子機制探討。本實驗室已收集百例臨床乳癌與正常組織樣本，這樣的樣本數已足以做基本的分析和結果判定。所利用的分析方法如 RT-PCR 分析，西方墨點法，癌組織免疫染色法，DNA 晶片(microarray)分析... 等等。初步結果發現台灣婦女的癌組織中，尼古丁受器的表現以 $\alpha 3, \alpha 7, \beta 4$ 為主要型式。特別感興趣的是乳癌組織中 $\alpha 3$ nAChR 的表現比起正常組織要明顯(附圖六)，強烈暗示 $\alpha 3$ nAChR 在尼古丁致癌過程扮演重要角色。我們分析不同乳癌細胞株以後，發現 MCF-7 細胞之 nAChR 的表現非常類似台灣婦女癌組織中 nAChR 的表現型態。因此 MCF-7 可以當作是一種研究尼古丁致癌作用之模式細胞。本計畫採用 RNA 干擾法(RNA interference)將 nAChR 特定受體基因剔除後，探討 nAChR 受體究竟在尼古丁致癌機制上扮演何種重要的角色。除此之外，在兩年計畫中將持續分析台灣婦女乳癌中 nAChR 之不同分型進行臨床歸納分析，期能將香菸中尼古丁、nAChR 分型、與台灣婦女乳癌的發生關係作清楚的釐清。此部分的研究成果將有助於(1)瞭解台灣婦女乳癌發生是否與尼古丁暴露有關，(2)瞭解何種 nAChR 受體與尼古丁所誘發之乳癌發生有關，(3)藉由這些知識的累積可以針對部分乳癌病人作進一步治療策略的開發，同時也可以藉由 nAChR 分型作為診斷或癒後之參考。

• 英文摘要

查無英文摘要